霉菌毒素对多种细胞 DNA 损伤的研究进展

张　焕[1,2]　王加启[1,3]　高亚男[1,3]　郑　楠[1,3*]

(1.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所，动物营养学国家重点实验室，北京 100193；2.吉林大学食品科学与工程学院，长春 130022；3.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所，农业部奶及奶制品质量监督检验测试中心，北京 100193)

摘　要：霉菌毒素广泛存在于饲料原料和人类食品中，会对动物和人类健康造成严重威胁，也会对经济效益产生负面影响。霉菌毒素影响细胞的生长，通过增加细胞内活性氧含量造成氧化应激，对细胞 DNA 造成损伤。本文在国内外已有研究的基础上，对霉菌毒素对肠、肝、肾和神经细胞 DNA 破坏作用进行综述。

关键词：霉菌毒素；DNA 损伤；机理

中图分类号：S859.8　　文献标识码：　　文章编号：

动物饲料在生产和储存过程中容易感染真菌，产生次生代谢产物霉菌毒素，主要有黄曲霉毒素 B_1(aflatoxin B_1,AFB_1)、赭曲霉毒素 A(ochratoxin A,OTA)、玉米赤霉烯酮(zearalenone,ZEA)、伏马菌素 B_1(fumonisinB_1,FB_1)、脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivaleno,DON)等。霉菌毒素会增加动物体重和相关脏器重量，引起胃肠功能紊乱、腹泻、食欲减退、肝肿大，并影响鸟类肾脏功能，造成肾小管上皮细胞凋亡[1]。

肠道是霉菌毒素进入机体的必经途径，在正常的结构和功能条件下，肠道可形成物理屏障，抵御外来病原体和毒素的入侵[2]。作为抵御食品污染的第一道屏障，肠道上皮细胞对霉菌毒素具有高度敏感性[3]。霉菌毒素可导致动物肠道损伤，引发炎症、溃疡和出血症状，破坏肠道上皮细胞[4]。肝脏是机体最重要的解毒器官，霉菌毒素对肝细胞的破坏作用直接影响

收稿日期：2016-07-29

基金项目：国家自然科学基金资助项目（31501399）；现代农业产业技术体系专项资金（nycytx-04-01）；中国农业科学院科技创新工程（ASTIP-IAS12）

作者简介：张　焕（1992—），女，吉林白山人，硕士研究生，研究方向为牛奶质量与安全。Email： 735355610@qq.com

*通信作者：郑　楠，副研究员，E-mail：jiaqiwang@vip.163.com

机体的毒素代谢能力，霉菌毒素经采食摄入后，约有 50%在十二指肠被吸收并主要分布在肝脏中。肝脏是机体的主要免疫器官、解毒器官和消化器官，一旦遭到损害，随之引发一系列的病变，对动物健康和生产性能产生负面影响，导致繁殖障碍，严重者甚至引起死亡[5]。在动物的尿液和粪便中经常会发现多种霉菌毒素的初级代谢产物[6]，多数与葡萄糖醛酸相结合通过尿液排出体外，还有部分毒素未经过代谢作用直接排出体外[7]，这部分未降解的霉菌毒素会对肾小管和肾细胞造成损伤，造成肾小管水肿和细胞空泡化，影响机体的肾脏功能。神经系统负责调节动物机体的不同部位间的传递讯号，协调各个组织和器官，建立和接受外来情报，神经系统受到损伤将影响全身整体功能的正常运行[8]。霉菌毒素刺激神经细胞，引起机体免疫应答，产生自身免疫性疾病，引发过敏和炎症性疼痛[9]。大量的研究已经表明，霉菌毒素会影响细胞的生长，对细胞造成氧化应激，从而引起 DNA 损伤，本文就霉菌毒素对肠、肝和肾和神经细胞 DNA 的破坏作用进行综述，为今后研究霉菌毒素对动物影响开展更深入更全面的研究提供理论依据。

1 霉菌毒素对肠细胞 DNA 的损伤

国内外较多文献都集中研究霉菌毒素对肠道的黏膜屏障功能，包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障[10]的影响。采用猪肠上皮细胞 IPEC-J2[11]、结肠癌细胞 Caco-2[3]和其分化衍生细胞系 TC7 细胞等作为体外模型，其中分化的细胞比未分化的细胞对霉菌毒素更加敏感[12]。IPEC-J2 细胞常用来研究霉菌毒素对细胞毒性及氧化损伤的影响[13]。Caco-2 细胞结构和功能类似于人的小肠上皮细胞，具有微绒毛等结构，并含有与小肠刷状缘上皮相关的酶系，具有相同的细胞极性和紧密连接，生长在多孔的可渗透聚碳酸酯膜上的细胞可融合并分化为肠上皮细胞，常用来研究霉菌毒素对肠道屏障（紧密连接蛋白）功能的影响[14]。

DNA 损伤是致癌、致畸变的主要原因，Bony 等[15]将 DON 同时作用于分化的和未分化的人结肠癌细胞 Caco-2，彗星试验结果表明，DON 以时间和剂量依赖方法延长彗星尾部长度，且分化的细胞比未分化的细胞对毒性作用更加敏感，分化的细胞更接近于人体真实情况，产生的信号因子较多，分化的 Caco-2 细胞更适宜作为体外模型评估霉菌毒素的基因毒性。活性氧的产生可引起细胞 DNA 损伤，DNA 损伤又可以间接地导致细胞活性氧的生成，二者互相影响，对细胞产生严重破坏作用。Taranu 等[16]将 10 μmol/L ZEA 处理的猪肠上皮细胞 IPEC-1 进行转录组分析，在此浓度下，IPEC-1 细胞的存活率不受影响，ZEA 可以调节谷胱

甘肽过氧化物酶(*GPx*)基因（*GPx*6、*GPx*2、*GPx*1）的表达，促进活性氧的产生。在不影响细胞存活率的条件下，霉菌毒素同样会通过破坏 DNA 对细胞造成氧化损伤，氧化损伤是表象，DNA 改变是内在诱因。通过添加抗氧化剂能够抑制霉菌毒素对细胞 DNA 的损伤。Abid-Essefi 等[17]将 ZEA 作用于未分化的 Caco-2 细胞后，琼脂糖凝胶电泳结果显示，ZEA 以剂量依赖方式导致 DNA 断裂，抑制 DNA 加合物的生成，产生梯状 DNA 条带，但加入维生素 E 后，在延长细胞周期的同时，减少了 DNA 片段的产生，对 DNA 损伤起到修复作用，维生素 E 利用其抗氧化性在细胞内发挥修复 DNA 损伤的作用，这说明氧化物的产生与 DNA 损伤紧密相连。其他肠细胞如小猪肠上皮细胞 IPEC-1 也可以用来评价霉菌毒素对肠上皮细胞膜完整性的影响。例如，Pacheco 等[18]研究发现，DON 能降低 IPEC-1 细胞的跨内皮细胞电阻（TEER）值和细胞活力，植酸可以作为损伤抑制剂减轻 DON 对 IPEC-1 的破坏作用。

饲料原料大部分情况下是多种霉菌毒素混合污染，因此学者们研究了多种霉菌毒素的相互作用。Kouadio 等[19]以未分化的人结肠癌细胞 Caco-2 为体外模型研究 DON、ZEA 和 FB_1 的交互作用，当 DON 和 ZEA 或 FB_1 2 种霉菌毒素作用时丙二醛（malondialdehyde,MDA）产生量高于单独添加或 3 种霉菌毒素同时作用时，3 种霉菌毒素单独作用时均能抑制 DNA 的合成，对 DNA 合成的抑制率分别为 45%、70%和 43%，2 种霉菌毒素抑制作用更明显，对 DNA 合成的抑制率分别为 62%、35%和 65%，但 3 种霉菌毒素同时作用的抑制作用较弱，对 DNA 合成的抑制率仅为 25%，由此猜想，加入第 3 种霉菌毒素后细胞产生的物质能够减弱前 2 种毒素的毒性作用，深入研究每种霉菌毒素的作用机理至关重要。

以上研究表明，单一或多种霉菌毒素的混合作用可以影响肠道功能，体内、体外和离体试验结果相一致，可以用肠道细胞模型模拟肠道结构，研究霉菌毒素的损伤机理，分化细胞更接近肠道真实环境，对霉菌毒素的敏感性更强。添加抗氧化剂能够减弱霉菌毒素的破坏作用，控制氧化应激作用，对保护细胞 DNA 的完整性至关重要。不同霉菌毒素对细胞的作用机制不同，细胞间的交互作用也不一定相同，研究同一种食物中可能存在的霉菌毒素的作用类型，对从作用途径上消除霉菌毒素的伤害具有重要意义。

2 霉菌毒素对肝细胞 DNA 的损伤

Hep-G2 细胞具有高度的形态分化功能，很多学者常用 Hep-G2 细胞作为模型模拟霉菌毒素对肝细胞的损伤作用，Hep-G2 细胞及其衍生物也被用来作为一个外源性化学物质的代谢和毒性研究的模型系统，用于细胞活性的检测及抗遗传毒性的检测。例如，Kang 等[20]和

Gazzah 等[21]利用 Hep-G2 细胞研究毒素对肝细胞的毒性作用，Sahu 等[22]、Rumora 等[23]利用 Hep-G2 细胞研究毒素对细胞的氧化损伤作用。其他如 HepaRG 细胞、成年雄性 Wistar 大鼠肝细胞也可用来研究霉菌毒素对肝细胞的 DNA 损伤情况。

霉菌毒素同样可使肝细胞的 DNA 链断裂。Sahu 等[24]研究证明，高浓度（2 μg/mL）DON 破坏大鼠肝细胞线粒体功能，使 DNA 双链发生断裂，引起 DNA 损伤。彗星拖尾时间和长度反映 DNA 损伤的程度，Le Hégarat 等[25]研究了致癌活性物质对 HepaRG 细胞 DNA 损伤的影响，通过彗星试验以彗星尾部长度判断 DNA 损伤情况，其中 AFB_1 能够延长彗星尾部长度，结果具有剂量依赖性和显著性。细胞 DNA 损伤通常伴随着细胞凋亡，FB_1 的肝毒和致癌性的动物试验证明，FB_1 以剂量和时间依赖方式引起成年雄性 Wistar 大鼠肝细胞凋亡和脂质过氧化，彗星试验结果表明，单剂量口服 5 μg/kg FB_1 的大鼠 24 h 后并没有引起细胞 DNA 损伤，但高剂量（500 μg/kg）FB_1 显著延长彗星试验的尾部，由此推测，诱导的细胞凋亡不是由 DNA 损伤引起的，低剂量的 FB_1 不会影响细胞有丝分裂过程中 DNA 复制[26]。

凋亡蛋白半胱天冬酶（caspase）-3/7 的表达是细胞发生凋亡的标志，用于研究凋亡与 DNA 损伤之间的联系具有代表意义。Ayed-Boussema 等[27]研究证明，ZEA 以剂量依赖方式抑制 Hep-G2 细胞增殖，在高浓度（120 μg/mL）时，55%死亡细胞中坏死细胞占 6%，ZEA 改变细胞线粒体膜电位，基因芯片分析结果表明，ZEA 通过毛细血管扩张性共济失调突变基因（*ATM*）通路上调 *p*53 基因家族，增加 caspase-9 和 caspase-3 蛋白的表达，诱导细胞凋亡。然而，Takakura 等[28]对 DON 进行体外遗传毒性试验时发现，使用系列浓度梯度 DON 作用 HepaRG 细胞 24 h 后，与对照组相比，DON 组能够促进 caspase-3/7 蛋白的表达，引起细胞凋亡，但并没有延长细胞 DNA 彗星尾部长度，没有诱导 DNA 损伤，作者猜想，DON 可能并没有体外遗传毒性。

以上研究表明，Hep-G2 细胞可作为体外模型评价霉菌毒素对肝细胞增殖、凋亡和 DNA 损伤情况，同时其他如 Wistar 大鼠肝细胞和 HepaRG 细胞等也可以用来评价霉菌毒素对肝细胞的 DNA 损伤及其作用机理，但抑制肝细胞增殖作用机理不一致，凋亡是其中一种形式，研究细胞凋亡作为霉菌毒素对细胞的生长抑制作用更具有代表性。霉菌毒素在短时间内会产生肝细胞毒性，可促进细胞凋亡和凋亡蛋白的表达，但 DNA 损伤无法被检测到，因此霉菌毒素对肝细胞的凋亡与 DNA 损伤是否有必然联系需要通过延长作用时间和提高作用浓度来进一步研究。

3 霉菌毒素对肾细胞 DNA 的损伤

霉菌毒素对动物肾脏的损伤主要表现为损害动物的肾小管和肾小球[29-30]。研究者主要选择非洲绿猴肾上皮细胞 Vero 和人类胚胎肾细胞 HEK293 作为体外模型研究霉菌毒素对肾细胞的破坏作用[31]。其他如肾小管上皮细胞 HK-2、雄性大鼠肾细胞 NRK 和人类原代细胞也可用来研究霉菌毒素对肾细胞 DNA 的损伤情况。

霉菌毒素可改变细胞活性氧的水平造成细胞氧化应激，并伴随 DNA 片段的改变。MDA 是膜脂过氧化最重要的产物之一，细胞在逆境下遭受伤害与活性氧积累诱发的膜脂过氧化作用密切相关；T-2 毒素是单端孢霉烯族化合物之一，可引起白细胞缺乏症。Bouaziz 等[32]发现 T-2 毒素处理 Vero 细胞后，以剂量依赖方式降低 Vero 细胞活力，增加 MDA 的释放量，造成氧化损伤；琼脂糖凝胶电泳结果表明，DNA 链发生断裂，DNA 碎片数量增加，引起 Vero 细胞 DNA 损伤；并且，T-2 毒素能够激活 caspase-3 蛋白，随着浓度增加，caspase-3 蛋白生成量增加，引起细胞凋亡。OTA 靶器官是肾脏，可以引起地方性肾病，Arbillaga 等[33]验证了 OTA 对 HK-2 细胞 DNA 的损伤，彗星试验结果显示，OTA 不会引起单链 DNA 断裂导致的 DNA 损伤，但加入半胱氨酸时能够抑制 OTA 对细胞氧化物的生成，在肾细胞中不能观察出 OTA 造成 DNA 损伤。同时，Lebrun 等[34]通过彗星试验发现，OTA 可以延长 Madin Darby 犬肾细胞 MDCK 彗星尾部长度，引起 MDCK 细胞 DNA 损伤，添加甲氨喋呤能够对 OTA 的毒性起到抑制作用。霉菌毒素通过诱导氧化物的产生对肾细胞 DNA 产生损伤，通过添加氨基酸类和嘌呤嘧啶类药影响细胞毒性作用具有创新意义，具体作用机制需要从分子水平上进一步研究。

霉菌毒素可通过改变细胞内酶和蛋白的表达间接的改变细胞 DNA 水平。p38 激酶和促分裂原激活蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases,MAPK）调节细胞周期和影响蛋白质表达的重要通路，曲霉菌产生的棒曲霉素（patulin,PAT）对 HEK293 细胞活力和 DNA 损伤并不产生影响，但可以时间和剂量方式通过促进 p38 激酶而不是 *MAPK* 的表达导致细胞凋亡[35]。Cavin 等[36]将 OTA 作用于雄性大鼠肾细胞 NRK 中，能够介导诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的生成，硝基酪氨酸残基含量明显增加，引起亚硝化应激反应，增加细胞 DNA 碱基位点水平，加入 iNOS 抑制剂后，并没有削弱 DNA 碱基位点水平的增加，这一发现能够

说明 OTA 诱导的氧化损伤是引起 DNA 损伤的重要原因，可为研究 OTA 的致癌机制提供依据。

DNA 含量的改变可影响细胞有丝分裂过程。Weidner 等[37]研究表明，低浓度（0.1 μg/mL）T-2 毒素没有改变人类原代肾细胞 G1 期 DNA 含量，不能引起细胞凋亡；高浓度（1 μg/mL 和 10 μg/mL）T-2 毒素处理人类原代肾细胞 24 h 后，G1 期 DNA 含量也未发生变化，但 48 h 后 G1 期 DNA 含量显著增高，细胞周期停滞在 G1/M 时期，细胞发生坏死。同时，Chang 等[38]研究发现，具有肾毒性的桔霉素（citrinin,CTN）作用于人类胚胎肾细胞 HEK293，以剂量依赖性方式使细胞周期停滞在 G2/M 期，与对照组相比，染色体数目变化高于对照组 4.3 倍，体内体外试验表明，CTN 以剂量依赖方式抑制微管蛋白聚合，由此说明，CTN 诱导染色体畸变使细胞停滞在 G2/M 期与抑制微管蛋白聚合和纺锤体的形成相关。因此，霉菌毒素通过改变细胞 DNA 含量，影响细胞有丝分裂过程，降低细胞活力。

以上研究结果表明，研究霉菌毒素对肾细胞的影响选择的肾细胞多样，但 HEK293 细胞既能研究蛋白表达也能作为 DNA 损伤的研究模型，霉菌毒素可能通过改变肾细胞活性氧的表达水平，激活或抑制 DNA 合成相关酶和蛋白的表达，从而改变细胞 DNA 的水平，使染色体发生异常，最终使细胞有丝分裂周期停滞，影响细胞的生长繁殖。但不同剂量霉菌毒素对肾细胞存活率的影响不同，由此猜想，影响细胞凋亡是霉菌毒素发挥毒性的途径之一，不同剂量的霉菌毒素影响肾细胞存活率有不同的作用机制，多种霉菌毒素是否具有相同的作用机制，需要进一步研究。

4　霉菌毒素对神经细胞 DNA 的损伤

霉菌毒素影响大脑的发育[39]和神经细胞的生长[40]，其作用机制尚不清楚，但其作用很可能与氧化应激、DNA 损伤和线粒体功能障碍密切相关。氧化应激可导致线粒体功能障碍和 DNA 损伤，DNA 损伤被认为是损害大脑区域的主要因素[41]，霉菌毒素侵入大脑时使大脑海马区受损，引起记忆和学习障碍。很多学者均通过比较胶质细胞和神经细胞对霉菌毒素的敏感程度来检测霉菌毒素对神经细胞的破坏作用[42-43]，但没有固定细胞作为研究霉菌毒素神经毒性的体外细胞模型。

神经细胞遍及全身，与其他细胞相比，受到损害的几率更大，引起的疾病类型不相同，其中 OTA 可造成海马区神经细胞损伤，导致抑郁、记忆障碍等神经系统疾病，Sava 等[40]

发现 OTA 作用于小鼠海马区神经干细胞以剂量（0.01~100.00 μg/mL）和时间（6~72 h）依赖方式抑制细胞增殖和分化，增加超氧化物歧化酶（superoxide dismutase,SOD）的释放量，引起细胞氧化应激，进而影响 DNA 片段的断裂，分化的神经细胞比未分化的神经细胞对毒素具有更强的敏感性，添加苯甲酸钠马来酸二乙酯能够缓解 OTA 对细胞 DNA 造成的损伤。

霉菌毒素作用于神经细胞时，同样可以造成神经细胞 DNA 损伤，并且促进凋亡发生和凋亡蛋白的表达。葡萄穗霉毒素 G（satratoxin G,SG）是由葡萄穗霉产生的一种大环单端孢霉菌毒素，常存在于潮湿环境中，具有致病作用，Islam 等[44]以鼠嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞为模型研究，研究 SG 诱导神经元细胞死亡的作用机制，琼脂糖凝胶电泳结果显示，10 ng/mL SG 作用于 PC-12 细胞 48 h 诱导 DNA 片段碎裂，p53 蛋白、双链 RNA–激活的蛋白激酶（PKR）、caspase 凋亡蛋白基因的 mRNA 表达量随着 SG 作用时间的延长显著升高，此结果显示，SG 通过激活 PKR 细胞通路相关基因的表达诱导细胞凋亡，同时 SG 能够诱导分化的 PC-12 细胞 caspase 凋亡蛋白的表达，但不会引起细胞凋亡，产生这种结果的原因可能与作用剂量和作用时间相关。FB_1 由镰刀菌代谢产生，在潮湿的环境容易感染玉米等粮食作物，Stockmann-Juvala 等[42]研究发现，FB_1 作用于人神经上皮瘤细胞 SH-SY5Y、小鼠下丘脑细胞 GT1-7 和大鼠胶质母细胞瘤 C6、人胶质母细胞瘤 U-118MG 这 4 种不同的细胞后，以时间和剂量依赖方式促进凋亡蛋白 caspase-3 的产生，并促进 DNA 片段的生成以及 p53 和 Bcl-2 家族蛋白的表达，其中 FB_1 作用 SH-SY5Y 细胞 48～144 h 时 caspase-3 表达量显著升高，此结果显示 FB_1 通过改变 DNA 片段、p53 和 Bcl-2 家族蛋白表达以及凋亡蛋白 caspase-3 的表达，引起细胞凋亡，不同细胞对 FB_1 的敏感性不同，依次为：U-118MG 细胞>GT1-7 细胞>C6 细胞>SH-SY5Y 细胞，此结果显示胶质细胞比神经细胞对 FB_1 更敏感。

以上研究表明，低剂量短时间作用条件下，霉菌毒素并不能诱导 DNA 损伤，需要延长作用时间才能显示基因毒性，证明机体在短时间内具有一定的抵御能力。在高浓度下霉菌毒素通过哪种方式使 DNA 双链发生断裂，是否与有丝分裂过程相关，还需要进一步研究。在细胞中加入抗氧化剂不仅能减轻霉菌毒素对细胞的氧化损伤，同时还可以抑制 DNA 损伤，由此可见霉菌毒素对细胞的氧化损伤和 DNA 损伤是紧密相连的，可应用分子生物学等方法，将转录组学与蛋白质组学有机结合，进一步阐述霉菌毒素的作用机理，也可以选择适当的解毒剂，从本质上解决霉菌毒素的危害。

5 小 结

霉菌毒素具有肝毒性、肾毒性、肠道毒性和神经毒性，采食被霉菌毒素混合污染的谷物后，在动物体内必然引起极为复杂多样的临床表现。肠道、肾脏和肝脏是机体吸收代谢途径，是霉菌毒素必经路线，而神经系统负责机体各器官的协调作用，存在机体各部位，随时暴露在霉菌毒素的破坏下。目前，有关霉菌毒素对肝脏和肾脏影响的研究较多，对肠道和神经影响的研究较少，且有关霉菌毒素介导的损伤作用机制如蛋白的表达调控机制研究甚少，在今后的研究中，我们可以结合分子生物学、转录组学等技术方法，从分子水平上探究霉菌毒素的损伤机理。为保护动物和人体健康，在实际生产中应注意控制霉菌毒素的产生，做好防霉和脱毒工作。在不损害食品营养价值的前提下，开发一种安全、适宜的脱毒技术至关重要，现代分子生物学技术的不断发展及其在饲料行业中的应用和科研工作者的不懈努力，必将找到一种安全、高效、环保的霉菌毒素降解方法，给饲料工业和畜牧业带来价值和效益。

参考文献：

[1] LI S J,EDIAGE E N,DE SAEGER S,et al.Occurrence and pathology of mycotoxins in commercial parrot feeds[J].World Mycotoxin Journal,2013,6(4):449–453.
[2] PINTON P,NOUGAYRÈDE J P,RIO J C D,et al.The food contaminant deoxynivalenol,decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2009,237(1):41–48.
[3] AKBARI P,BRABER S,GREMMELS H,et al.Deoxynivalenol:a trigger for intestinal integrity breakdown[J].The FASEB Journal,2014,28(6):2414–2429.
[4] MAHFOUD R,MARESCA M,GARMY N,et al.The mycotoxin patulin alters the barrier function of the intestinal epithelium:mechanism of action of the toxin and protective effects of glutathione[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2002,181(3):209–218.
[5] DENLI M,BLANDON J C,GUYNOT M E,et al.Efficacy of a new ochratoxin-binding agent (OcraTox) to counteract the deleterious effects of ochratoxin A in laying hens[J].Poultry Science,2008,87(11):2266–2272.
[6] PESTKA J J,SMOLINSKI A T.Deoxynivalenol:toxicology and potential effects on humans[J].Journal of Toxicology and Environmental Health,2005,8(1):39–69.
[7] SHIER W T,SHIER A C,XIE W,et al.Structure-activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins[J].Toxicon,2001,39(9):1435–1448.
[8] OBREMSKI K,GONKOWSKI S,WOJTACHA P.Zearalenone-induced changes in the lymphoid tissue and mucosal nerve fibers in the porcine ileum[J].Polish Journal of Veterinary Sciences,2015,18(2):357–365.
[9] MARRIOTT I,MASON M J,ELHOFY A,et al.Substance P activates NF-κB independent of elevations in intracellular calcium in murine macrophages and dendritic cells[J].Journal of Neuroimmunology,2000,102(2):163–171.
[10] 高亚男,王加启,李松励,等.霉菌毒素影响肠道黏膜屏障功能[J].动物营养学报,2016,28(3):674–679.

[11] GOOSSENS J,PASMANS F,VERBRUGGHE E,et al.Porcine intestinal epithelial barrier disruption by the Fusariummycotoxins deoxynivalenol and T-2 toxin promotes transepithelial passage of doxycycline and paromomycin[J].BMC Veterinary Research,2012,8(1):245.

[12] CALONI F,STAMMATI A,FRIGGÈ G,et al.Aflatoxin M_1 absorption and cytotoxicity on human intestinal *in vitro* model[J].Toxicon,2006,47(4):409–415.

[13] DIESING A K,NOSSOL C,PANTHER P,et al.Mycotoxin deoxynivalenol (DON) mediates biphasic cellular response in intestinal porcine epithelial cell lines IPEC-1 and IPEC-J2[J].Toxicology Letters,2011,200(1/2):8–18.

[14] PINTON P,TSYBULSKYY D,LUCIOLI J,et al.Toxicity of deoxynivalenol and its acetylated derivatives on the intestine:differential effects on morphology,barrier function,tight junction proteins,and mitogen-activated protein kinases[J].Toxicological Sciences,2012,130(1):180–190.

[15] BONY S,CARCELEN M,OLIVIER L,et al.Genotoxicity assessment of deoxynivalenol in the Caco-2 cell line model using the Comet assay[J].Toxicology Letters,2006,166(1):67–76.

[16] TARANU I,BRAICU C,MARIN D E,et al.Exposure to zearalenone mycotoxin alters *in vitro* porcine intestinal epithelial cells by differential gene expression[J].Toxicology Letters,2015,232(1):310–325.

[17] ABID-ESSEFI S,BAUDRIMONT I,HASSEN W,et al.DNA fragmentation,apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone in cultured DOK,Vero and Caco-2 cells:prevention by Vitamin E[J].Toxicology,2003,192(2/3):237–248.

[18] PACHECO G D,SILVA C A D,PINTON P,et al.Phytic acid protects porcine intestinal epithelial cells from deoxynivalenol (DON) cytotoxicity[J].Experimental and Toxicologic Pathology,2012,64(4):345–347.

[19] KOUADIO J H,DANO S D,MOUKHA S,et al.Effects of combinations of *Fusarium* mycotoxins on the inhibition of macromolecular synthesis,malondialdehyde levels,DNA methylation and fragmentation,and viability in Caco-2 cells[J].Toxicon,2007,49(3):306–317.

[20] KANG C,LEE H,YOO Y S,et al.Evaluation of oxidative DNA damage using an alkaline single cell gel electrophoresis (SCGE) comet assay,and the protective effects of N-acetylcysteine amide on zearalenone-induced cytotoxicity in Chang liver cells[J].Toxicological Research,2013,29(1):43–52.

[21] GAZZAH A C,CAMOIN L,ABID S,et al.Identification of proteins related to early changes observed in Human hepatocellular carcinoma cells after treatment with the mycotoxin Zearalenone[J].Experimental and Toxicologic Pathology,2013,65(6):809–816.

[22] SAHU S C,O'DONNELL M W,Jr,WIESENFELD P L.Comparative hepatotoxicity of deoxynivalenol in rat,mouse and human liver cells in culture[J].Journal of Applied Toxicology,2010,30(6):566–573.

[23] RUMORA L,DOMIJAN A M,GRUBIŠIĆ T Ž,et al.Mycotoxin fumonisin B_1 alters cellular redox balance and signalling pathways in rat liver and kidney[J].Toxicology,2007,242(1/2/3):31–38.

[24] SAHU S C,GARTHOFF L H,ROBL M G,et al.Rat liver clone-9 cells in culture as a model for screening hepatotoxic potential of food-related products:hepatotoxicity of deoxynivalenol[J].Journal of Applied Toxicology,2008,28(6):765–772.

[25] LE HÉGARAT L,DUMONT J,JOSSE R,et al.Assessment of the genotoxic potential of indirect chemical mutagens in HepaRG cells by the comet and the cytokinesis-block micronucleus assays[J].Mutagenesis,2010,25(6):555–560.

[26] DOMIJAN A M,ŽELJEŽIĆ D,PERAICA M,et al.Early toxic effects of fumonisin B_1 in rat liver[J].Human & Experimental Toxicology,2008,27(12):895–900.

[27] AYED-BOUSSEMA I,BOUAZIZ C,RJIBA K,et al.The mycotoxin Zearalenone induces apoptosis in human hepatocytes (HepG2) via p53-dependent mitochondrial signaling pathway[J].Toxicology in Vitro,2008,22(7):1671–1680.

[28] TAKAKURA N,NESSLANY F,FESSARD V,et al.Absence of *in vitro* genotoxicity potential of the mycotoxin deoxynivalenol in bacteria and in human TK6 and HepaRG cell lines[J].Food and Chemical Toxicology,2014,66:113–121.

[29] DENLI M,BLANDON J C,GUYNOT M E,et al.Effects of dietary AflaDetox on performance,serum biochemistry,histopathological changes,and aflatoxin residues in broilers exposed to aflatoxin B_1[J].Poultry Science,2009,88(7):1444–1451.

[30] MILIĆEVIĆ D,JURIĆ V,STEFANOVIĆ S,et al.Survey of slaughtered pigs for occurrence of ochratoxin A and porcine nephropathy in Serbia[J].International Journal of Molecular Sciences,2008,9(11):2169–2183.

[31] RUIZ M J,MACÁKOVÁ P,JUAN-GARCÍA A,et al.Cytotoxic effects of mycotoxin combinations in mammalian kidney cells[J].Food and Chemical Toxicology,2011,49(10):2718–2724.

[32] BOUAZIZ C,ABID-ESSEFI S,BOUSLIMI A,et al.Cytotoxicity and related effects of T-2 toxin on cultured Vero cells[J].Toxicon,2006,48(3):343–352.

[33] ARBILLAGA L,AZQUETA A,EZPELETA O,et al.Oxidative DNA damage induced by ochratoxin A in the HK-2 human kidney cell line:evidence of the relationship with cytotoxicity[J].Mutagenesis,2006,22(1):35–42.

[34] LEBRUN S,FÖLLMANN W.Detection of ochratoxin A-induced DNA damage in MDCK cells by alkaline single cell gel electrophoresis (comet assay)[J].Archives of Toxicology,2002,75(11/12):734–741.

[35] LIU B H,WU T S,YU F Y,et al.Mycotoxin patulin activates the p38 kinase and JNK signaling pathways in human embryonic kidney cells[J].Toxicological Sciences,2006,89(2):423–430.

[36] CAVIN C,DELATOUR T,MARIN-KUAN M,et al.Ochratoxin A–mediated DNA and protein damage:roles of nitrosative and oxidative stresses[J].Toxicological Sciences,2009,110(1):84–94.

[37] WEIDNER M,WELSCH T,HÜBNER F,et al.Identification and apoptotic potential of T-2 toxin metabolites in human cells[J].Journal of Agricultural and Food Chemistry,2012,60(22):5676–5684.

[38] CHANG C H,YU F Y,WU T S,et al.Mycotoxin citrinin induced cell cycle G2/M arrest and numerical chromosomal aberration associated with disruption of microtubule formation in human cells[J].Toxicological Sciences,2011,119(1):84–92.

[39] WANGIKAR P,DWIVEDI P,SINHA N.Effect in rats of simultaneous prenatal exposure to ochratoxin A and aflatoxin B_1. Ⅰ.Maternal toxicity and fetal malformations[J].Birth Defects Research Part B:Developmental and Reproductive Toxicology,2004,71(6):343–351.
[40] SAVA V,VELASQUEZ A,SONG S J,et al.Adult hippocampal neural stem/progenitor cells *in vitro* are vulnerable to the mycotoxin ochratoxin-A[J].Toxicological Sciences,2007,98(1):187–197.
[41] SAVA V,REUNOVA O,VELASQUEZ A,et al.Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite ochratoxin-A[J].Neurotoxicology,2006,27(1):82–92.
[42] STOCKMANN-JUVALA H,NAARALA J,LOIKKANEN J,et al.Fumonisin B_1-induced apoptosis in neuroblastoma,glioblastoma and hypothalamic cell lines[J].Toxicology,2006,225(2/3):234–241.
[43] OSUCHOWSKI M F,SHARMA R P.Fumonisin B_1 induces necrotic cell death in BV-2 cells and murine cultured astrocytes and is antiproliferative in BV-2 cells while N2A cells and primary cortical neurons are resistant[J].Neurotoxicology,2005,26(6):981–992.
[44] ISLAM Z,HEGG C C,BAE H K,et al.Satratoxin G–induced apoptosis in PC-12 neuronal cells is mediated by PKR and caspase independent[J].Toxicological Sciences,2008,105(1):142–152.

Research Progress of Mycotoxins on DNA Damage of Different Cells

ZHANG Huan[1,2] WANG Jiaqi[1,3] GAO Yanan[1,3] ZHENG Nan[1,3*]

（1. *State Key Laboratory of Animal Nutrition*, *Institute of Animal Science*, *Chinese Academy of Agriculture Sciences*, *Beijing* 100193, *China*; 2. *College of Food Science and Engineering*, *Jilin University*, *Changchun* 130022, *China*; 3. *Ministry of Agricultural Milk and Dairy Inspection and Supervision Center*, *Institute of Animal Science*, *Chinese Academy of Agriculture Sciences*, *Beijing* 100193, *China*)

Abstract: Mycotoxins widely exist in feed ingredients and human food, causing serious economic losses and posing a serious threat to animals or human health. Mycotoxins can affect cells growth, and result in oxidative stress through increase the generation of intracellular reactive oxygen species (ROS), causing DNA damage. Hence, this review summarized the effects of mycotoxins on DNA damage of intestinal, liver, kidney and nerve cells.

---

*Corresponding author, associate professor, E-mail: jiaqiwang@vip.163.com（责任编辑　菅景颖）

Key words: mycotoxins; DNA damage; mechanism